

(54) AGENT FOR TRANSCUTANEOUS ABSORPTION

(11) 5-25038 (A) (43) 2.2.1993 (19) JP
 (21) Appl. No. 3-182366 (22) 23.7.1991
 (71) FUSO YAKUHI KOGYO K.K. (72) EIICHI MURAKAMI
 (51) Int. Cl.⁸. A61K9/70, A61K31/565, A61K31/57

PURPOSE: To mitigate the unpleasant feeling, rash, etc., while keeping easy and excellent sustained release effect by using a woven fabric composed of a modified cross-section fiber of especially polyester, polyamide, etc., having a specific diameter as the supporting material for a transcutaneous absorption agent.

CONSTITUTION: A woven fabric made of a fiber having a diameter of 1-10 μ m, especially polyester fiber, polyamide fiber or their mixture having modified cross-section is used as a substrate, which is combined with a base agent layer containing an agent (especially preferably estrogen, luteinizing hormone or their mixture). The substrate is preferably heat-treated on at least one surface. The agent can control of the release of an agent for the treatment of the climacteric disturbance of postmenopausal woman, osteoporosis, Alzheimer's dementia, etc., mitigate the disagreeable feeling to the skin and reduce the side effects such as rash and stuffing of the skin caused by the application over a long period.

(54) PLASTER CONTAINING VINPOCETINES

(11) 5-25039 (A) (43) 2.2.1993 (19) JP
 (21) Appl. No. 3-198236 (22) 15.7.1991
 (71) TEISAN SEIYAKU K.K. (72) NAGAFUMI HIDAKA(1)
 (51) Int. Cl.⁸. A61K9/70, A61K31/445

8)

PURPOSE: To provide a plaster containing vinpocetines, effective for improving various symptoms of after-effects of cerebral infarction, cerebral hemorrhage and cerebral arteriosclerosis and useful for the treatment of cerebrovascular disorder, senile dementia, etc.

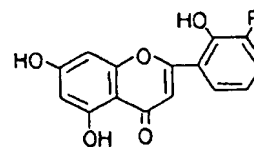
CONSTITUTION: The objective vinpocetine-containing plaster is composed of a backing member consisting of a gas-impermeable or semi-permeable membrane and a tacky adhesive layer having a thickness of 10-100 μ m and containing a tacky adhesive agent, 3-20wt.% (based on the tacky adhesive agent) of vinpocetines and 0.2-5wt.% of an organic acid.

(54) ANTI-CARCINOGENIC PROMOTER AGENT

(11) 5-25041 (A) (43) 2.2.1993 (19) JP
 (21) Appl. No. 3-207634 (22) 23.7.1991
 (71) TSUJIMOTO KAGAKU KOGYO K.K. (72) TAKAO KIJIMA(3)
 (51) Int. Cl.⁸. A61K31/35, C07D311/30

PURPOSE: To obtain an anti-carcinogenic promoter agent by specifically selecting a component having especially remarkable anti-carcinogenic activity from flavonoids known as crude drugs.

CONSTITUTION: The objective anti-carcinogenic promoter agent contains 5,7,2'-trihydroxyflavone or 5,7,2',3'-tetrahydroxyflavone of formula (R is H or OH) as a main component. The compound is a component extracted from OUGON (root of *Scutellaria baicalensis*) and having especially remarkable anti-carcinogenic action. The canceration of normal cell can be suppressed to an extremely low level by the continuous administration or ingestion of the anti-carcinogenic promoter and remarkable pharmacological effect can be attained thereby. Since the compound is a component of a crude drug OUGON, it is free from acute toxicity and can be continuously administered without causing the safety problem. On the contrary, it is preferable to continuously administer to a healthy person as a functional food owing to the canceration preventing effect on a healthy person.



(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-25039

(43)公開日 平成5年(1993)2月2日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 9/70	3 4 1	7038-4C		
31/445	A A M	7252-4C		
	A B N			
	A B R			

審査請求 未請求 請求項の数5(全 9 頁)

(21)出願番号 特願平3-198236

(22)出願日 平成3年(1991)7月15日

(71)出願人 000215844

帝三製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町2丁目1番5号

(72)発明者 日高 修文

東京都西多摩郡羽村町緑ヶ丘3-5-5

帝三製薬株式会社内

(72)発明者 馬越 治

東京都西多摩郡羽村町緑ヶ丘3-5-5

帝三製薬株式会社内

(74)代理人 弁理士 前田 純博

(54)【発明の名称】 ビンボセチン類含有貼付剤

(57)【要約】 (修正有)

【目的】 脳梗塞後遺症、脳出血後遺症、脳動脈後遺症に基づく諸症状の改善等、脳血管系の異常や老人性痴呆症等に対し有用なビンボセチン類含有貼付剤を提供する。

【構成】 気体不透過性又は半透過性の膜の裏打ち部材と、厚みが10～100 μ mで、感圧性粘着剤と該感圧性粘着剤に対してビンボセチン類を3～20重量%と有機酸を0.2～5重量%含有する粘着層とからなるビンボセチン類含有貼付剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】気体不透過性又は半透過性膜の裏打ち部材と、厚みが10～100 μ mで、感圧性粘着剤と該感圧性粘着剤に対してビンボセチン類を3～20重量%と有機酸を0.2～5重量%含有する粘着層とからなるビンボセチン類含有貼付剤。

【請求項2】該有機酸が、炭素数2～15の脂肪族カルボン酸、安息香酸及びそれらの誘導体から選ばれる1又は2以上の有機酸である請求項1記載のビンボセチン類含有貼付剤。

【請求項3】該裏打ち部材が、厚みが0.4～4.9 μ mのポリエチレンテレフタレートからなるフィルムである請求項1記載のビンボセチン類含有貼付剤。

【請求項4】該感圧性粘着剤がアクリル系樹脂からなる感圧性粘着剤である請求項1記載のビンボセチン類含有貼付剤。

【請求項5】脱酸素剤と共に密封包装された請求項1記載のビンボセチン類含有貼付剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は脳梗塞後遺症、脳出血後遺症、脳動脈後遺症に基づく諸症状の改善等、脳血管系の異常や老人性痴呆症等に対し有用なビンボセチン類含有貼付剤に関する。

【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】脳血管系、脳循環系に異常がおこると意識障害、神経症状、精神症状、日常生活動作障害等重大な障害が起こる。このような障害の治療の目的で脳血管拡張薬や向知能剤等が使用される。ビンボセチンも脳血管拡張薬の1つとして経口剤の製型で広く使用されている。経口剤で経口投与されたビンボセチンのほとんどは消化管を経由し、小腸で吸収されて肝臓を通過した後全身血管系へと入って行くこととされている。

【0003】ところでビンボセチンは肝代謝を非常に受けやすい薬物であり、投与されたビンボセチンの大半はこの段階で代謝物であるアポビンカミン酸となる。代謝物であるアポビンカミン酸もビンボセチンの数十分の一程度の薬効は有するが、脳血管の拡張作用についてみると、ビンボセチンはより選択的に脳血管を拡張するのに対し、アポビンカミン酸はこのような選択性が少なく、全身の血管を拡張する。即ちアポビンカミン酸が多いと、本来の目的である脳血管の拡張ばかりでなく全身の血圧低下を引き起すという副作用を生じるのである。

【0004】さらに、投与された薬が肝臓で代謝を受けやすいことは、肝臓に対する負担が大きくなるということでもあり、ビンボセチンを経口で投与することは肝機能への副作用にもつながる。

【0005】このような経口剤の問題を解決する方法として、薬を経皮的に投与する剤型が注目されている。

【0006】しかしながら、全身性薬物の経皮投与剤型でこれまでに実用化されたものは世界的にみても10種類程度である。

10 【0007】このように経皮投与剤型の開発が困難である理由の第一は、製剤のサイズや型を患者から受け入れられるものとしつつ、薬効を十分に発現する量（薬用量あるいは臨床用量）の薬物を吸収させるのが非常に困難である点にある。理由の第二は、経皮投与剤型である貼付剤では皮膚刺激が起こりやすく、結局経口剤に比較して剤型を変更するだけの利益がないという点である。

20 【0008】理由の第三は、一般に薬効を有する薬物は熱、光、水分等に対して不安定であるという傾向があり、安定性を維持しつつ貼付剤化するにはその製造や保存が難しい点である。

【0009】ビンボセチンも、その薬用量は通常の経口剤の場合で約15mg/日であり、薬効に十分な量を経皮吸収させるには薬用量がかなり多い、ということになる。しかもビンボセチンは熱や光に対してやや不安定である。

【0010】

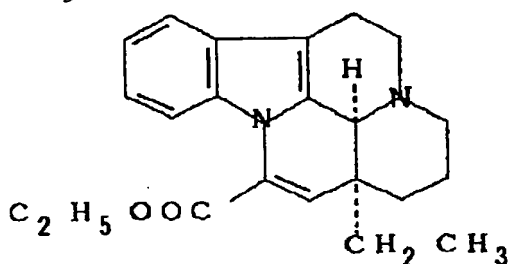
30 【課題を解決するための手段】本発明者らは、従来技術のかかる欠点に鑑みて脳血管拡張作用の強いビンボセチン、特にその代謝物であるアポビンカミン酸に対してビンボセチンの比率が高く、しかも経皮吸収された場合に安定した薬物中濃度を維持することができ、皮膚カブレが少なく、且つ経時安定性の高いビンボセチン含有貼付剤を開発すべく鋭意検討した結果、本発明に到達したものである。

【0011】すなわち本発明は、気体不透過性又は半透過性膜の裏打ち部材と、厚みが10～100 μ mで、感圧性粘着剤と該感圧性粘着剤に対してビンボセチン類を3～20重量%と有機酸を0.2～5重量%含有する粘着層とからなるビンボセチン類含有貼付剤である。

40 【0012】本発明におけるビンボセチン類とは下記式(1)

【0013】

【化1】



..... (1)

で示されるビンボセチン及びその誘導体をいう。本発明のビンボセチンの誘導体とは、ビンボセチンの脳梗塞後遺症、脳出血後遺症、脳動脈後遺症に基づく諸症状の改善等、脳血管系の異常や老人性痴呆症等の症状に有効な主として脳血管拡張作用の薬理作用又は薬効を変えない範囲のビンボセチン誘導体をいい、例えばビンボセチンのエステルを作るエチル基及び／又は骨格についているエチル基を他の官能基に変えたもの、及び／又は骨格の中に他の置換基を入れたものを言う。これらビンボセチン及びその誘導体の中でも特にビンボセチンが好ましい。以下、かかるビンボセチン類をVPと称する。

【0014】本発明においては、上記VPを感圧性粘着剤中に含有させる。

【0015】感圧性粘着剤としては通常の感圧性粘着剤が用いられ、例えばシリコンゴム、ポリイソブレンゴム、スチレン-ブタジエン共重合ゴム、アクリルゴム、天然ゴム等を主成分とするゴム系粘性組成物；ポリビニルアルコール、エチレン-酢酸ビニル共重合のようなビニル系粘性組成物；シリコン系粘着剤、ポリウレタン弾性体、ポリエステル弾性体、ポリブタジエン弾性体などを主成分とする粘性組成物；及びアクリル系樹脂等の中から選択することができる。なかでもアクリル系樹脂が好ましく、特に皮膚刺激性がより少なく、適度の粘着性、接着性と高度の内部集力、かつ優れた耐溶剤性という観点から、(1)炭素数4以上のアルキル基の(メタ)アクリル酸アルキルエステルを少なくとも90～98モル%、(2)アクリル酸及び／又はメタクリル酸2～6モル%を共重合したアクリル系樹脂が特に好ましい。炭素数4以上のアルキル基の(メタ)アクリル酸エステルの例としては、たとえばブチル(メタ)アクリレート、アミル(メタ)アクリレート、ヘキシル(メタ)アクリレート、ヘプチル(メタ)アクリレート、オクチル(メタ)アクリレート、ノニル(メタ)アクリレート、デシル(メタ)アクリレート、2-エチルヘキシル(メタ)アクリレート等が挙げられる。これらの粘着剤は1種あるいは2種以上を複合して用いてもよい。

【0016】本発明においては、粘着層にかかるとともに感圧性粘着剤に対してVPを3～20重量%含有させる。

【0017】ここで、「感圧性粘着剤に対して」とは、感圧性粘着剤の固形分に対しての意である。

【0018】一般に感圧性粘着剤中の薬物濃度が高くな

る程、貼付剤からの薬物放出性は高まる。しかしながらVPの場合、感圧性粘着剤中の濃度が1～14重量%ではVPの放出性は高まるが、約14%を越えると逆にVP放出性は低下する傾向にある。このため濃度が3重量%未満又は20重量%を越える場合では、ヒトで十分な薬効を発現するVP血中濃度を得るためには製剤の貼付面積が大きくなり、皮膚刺激の増大や使用性の低下等が起こり、VPの他の投与剤型に対する優位性が薄れることが分った。

【0019】皮膚刺激を少く保つために好ましい貼付剤のサイズは約100cm²以下である。かかる観点から特に好ましい感圧粘着剤中のVP濃度は5～15重量%である。

【0020】本発明の感圧性粘着剤中のVP濃度とは感圧性粘着剤がヒト皮膚に粘着する面の近傍での濃度を言う。貼付剤中のVPの使用量を少なくする方策として、貼付剤を構成する粘着層を2層以上とすることを挙げることができる。例えば、ヒト皮膚に直接粘着する層(A層と称す)と、該粘着層上にヒト皮膚には直接粘着しないが、A層のヒト皮膚に粘着する面とは反応の面に粘着している層(B層と称す)に分けて製造し、A層にのみVPを含有させたり、A層により高濃度にVPを含有させたりすることを行うことができる。本発明で言う感圧性粘着剤中のVP濃度とは、A層とB層とがある場合はA層中のVP濃度をさす。

【0021】本発明の粘着層中にVPを含有させる方法としては、例えば、まず感圧性粘着剤を感圧性粘着剤を溶解する溶媒又は溶媒混合物に溶解した溶液(ドープと称す)にVPを溶解する。次いで公知のコーティング技術により適当な厚みに塗布し、乾燥してVPを含有する所定の厚みの粘着層を得る。あるいはVPを含有しない感圧性粘着剤を用いて粘着層を得ておき、かかる粘着層にメタノール、エタノール、クロロホルム等の溶媒に溶解したVPを含有する溶液を接触させたのち溶媒を除き、加熱処理してVPを粘着層中に分散させる方法等が採用できる。

【0022】本発明において使用する粘着層の厚みは10～200μmであるのが好ましい。粘着層の厚みが大きくなると粘着層を作るときに用いた溶媒を除去するのが難しくなり残留溶媒として残る。かかる残留溶媒は皮膚刺激の大きな要因となる。したがって本発明において粘着層の厚みを60μm以上とするときには、60μm

以下の粘着層を何枚か作っておき、これらを積層して所定の厚さとすることが好ましい。

【0023】本発明においては、かかる粘着層中にVPと共に有機酸を含有せしめる。VPの経口での臨床用量は1日約15mgである。しかしながら本発明者らの検討によればVPを経皮的に投与した場合の臨床的に有効となる1日当りの経皮吸収量（製剤中に含有されるVPの量ではなく、製剤中から放出されて経皮的にヒト体内に吸収されていくVPの量）は、約0.3～10mg、特に1～5mgと大幅に少くできることが分った。医療用の医薬品に使用できる薬物は、その化学的組成が大切であることは当然であるが、その臨床用量も非常に重要である。ほとんどの薬物が使いすぎると深刻な副作用を起こし、医薬品というより毒物となるのであり、その量が少なすぎる場合、全く治療効果を持たないことはよく知られている。即ち、経口投与で1日約15mg必要なVPを経皮投与でどれだけ吸収させれば臨床的に有効なのかを見出すことは、全く新しい医薬品を開発するのと同じ試験評価を必要とするのである。

【0024】本発明らは経皮投与での臨床的に有効なVPの吸収量は約0.3～10mg、特に好ましくは1～5mgであることを知見した。この値は経口投与量の約半分乃至20分の一以下であり、したがって経皮吸収しにくい薬物であるVPを経皮投与する上からは有利である。にもかかわらず、本発明者の検討では、通常の貼付剤の貼付面積からは十分に安定してVPを経皮吸収しないこと、所定量の有機酸を含有せしめると通常の貼付剤の貼付面積からも十分安定してVPを経皮吸収させられること、即ち所定量の有機酸に吸収促進効果があることが分った。そこで本発明の貼付剤においては、VPを含有する感圧性粘着剤中にこの感圧性粘着剤に対して有機酸を0.2～5重量%含有せしめる。

【0025】かかる有機酸としては、炭素数2～15の脂肪族カルボン酸、安息香酸、及びそれらの誘導体から選ばれる1種又は2以上の有機酸を挙げることができる。炭素数2～15の脂肪族カルボン酸であれば、飽和・不飽和のカルボン酸や1価・2価カルボン酸、その誘導体も含まれる。具体的には以下の有機酸が挙げられる。

【0026】(1) 酢酸、酪酸、吉草酸、ヘキサン酸、ヘプタン酸、オクタン酸、ウンデカン酸、ミリスチン酸等の炭素数2～15の脂肪族の飽和又は不飽和の1価カルボン酸、(2) シュウ酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、ピメリン酸、リンゴ酸等の炭素数2～15の脂肪族の飽和又は不飽和の2価カルボン酸、(3) グリコール酸、乳酸等の脂肪族のヒドロキシカルボン酸、(4) 安息香酸やベンゼン環にメチル基、ヒドロキシ基、メトキシ基、及び／又はハロゲン等を置換基として有する安息香酸の誘導体である。それらの誘導体とは、これらの有機酸の酸強度を大幅に変えない範囲で

アルキル基、ヒドロキシ基、ハロゲン原子等が置換されているものを挙げるができる。かかる有機酸の中でも特に安息香酸が好ましい。

【0027】かかる有機酸は感圧性粘着剤に対して0.2～5重量%含有せしめる。0.2重量%未満あるいは5重量%を越える場合には吸収促進効果が十分に得られない。また、皮膚刺激を少なくして効果を最大にする意味から、特に0.5～3重量%が好ましい。

【0028】かかる有機酸は単独で用いてもよく、1種又は2種以上を混合して用いてもよい。このときは混合した有機酸の量を感圧性粘着剤に対して0.2～5重量%とする。

【0029】本発明においては、かかる有機酸は粘着層に含有せしめる。その方法としては、例えば感圧性粘着剤とVPとを溶解又は懸濁させた溶液中に前記有機酸を介在させておき、VP、有機酸を含む所定の粘着層を得る方法が最も一般的な方法として挙げられる。また、VPを含む粘着層を後加工、例えば有機酸を含む揮発性の溶液をVPを含有する粘着層に接触させた後溶媒を除く方法等、により粘着層に有機酸を含ませる方法を挙げることできる。

【0030】本発明においては、さらに公知の他の溶解補助剤や吸収促進剤を併用してもよい。かかる、溶解補助剤や吸収促進剤の例としてはポリオキシエチレン硬化ヒマシ油10（以下ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油をHCOと略す）、HCO-40、HCO-50、HCO-60、ポリソルベート40（以下ポリソルベートをツインと略す）、ツイン-60、ツイン-65、ツイン-80、トリオレイン酸ソルビタン、ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコールモノステアリン酸ソルビタン、モノパルミチン酸ソルビタン、モノラウリン酸ソルビタン、モノステアリン酸グリセリン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウロマクロゴール、セスキオレイン酸ソルビタン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム等の非イオン性界面活性剤、両性界面活性剤、アニオン性界面活性剤、カチオン性界面活性剤等の界面活性剤、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン、トリーソプロパノールアミン等のアミン類、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、炭酸水素ナトリウム等の無機のアルカリ性化合物、ポリビニールピロリドン、プロピレングリコール、ベンジルアルコール、メントール、硝酸イソソルビド、ニトログリセリン、ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン、エタノール等がある。

【0031】本発明においてはかかる粘着層のヒト皮膚に粘着しない面に、裏打ち部材として気体不透過性又は半透過性膜を圧着する。かかる膜は本発明の貼付剤に適当な密封性を与え、本発明の貼付剤からVPがヒト皮膚に薬効を示す十分な量吸収されるのに有効であるため、

好ましい。

【0032】本発明の貼付剤に使用する気体不透過性膜又は気体半透過性膜としては、薬物の飛散をさまたげ、皮膚への密着性を低下させず、皮膚取付時に違和感を与えないという要件を満たすものが好ましく、例えばポリエチレン、ポリプロピレンのようなポリオレフィン；ポリエチレンテレフタレートのようなポリエステル；ナイロン6やナイロン66のようなポリアミド；ポリビニルアルコール、塩化ビニリデン、ポリウレタン、エチレン-酢酸ビニル共重合体、ゴム等のフィルムを用いることができる。これらのフィルムは単体で用いてもよく、複合したりまた積層して用いてもよい。

【0033】これらの膜の中でも特に厚みが4.9 μ m以下の極薄のポリエチレンテレフタレートフィルムが、熱や光に対する安定性がよく、薬物の吸着や、薬物との相互作用がないので好ましい。

【0034】本発明の目的は薬物血中濃度が安定した安全性の高いVPの貼付剤を与えることにある。上述の裏打ち部材と、特定の厚みで、感圧性粘着剤中に特定量のVPと有機酸を含有する粘着層とを、両者を一体として貼付剤とすることにより、本発明のVP含有貼付剤が提供される。ところで貼付剤においては安定した血中濃度を長時間持続するが、薬物を含有する粘着層と裏打ち部材としての膜だけからなる場合、投与時、即ち患部に貼付するとき、その取扱い性が問題になることが多い。特に皮膚刺激を少なくするために使用する膜を薄くし、粘着層を薄くすると、貼付剤を患部に貼付するために離型紙から取り外すと円筒状に巻き上がったことがあるため正常に貼付するためには熟練を要する等不便である。

【0035】また別のより大きな恒常的な貼付剤の問題は貼付部位の皮膚カブレの発生である。貼付剤の使用において最も問題となる皮膚カブレを防ぐためには、少なくとも貼付剤中に製造工程で使用する有機溶媒が残留しないか／またはほとんど残留しないこと、使用する粘着剤の皮膚刺激性が少ないことに加えて、貼付部位が過剰に蒸れないことが重要であり、また貼付部位に酸素が適度に供給され、皮膚生理によって貼付部位で発生する炭酸ガスやアンモニアガスを透過させることが必要である。特に酸素、炭酸ガス、アンモニア等の透過の困難性とも関連していると考えられる貼付部位の過剰な蒸れを防ぐことが重要である。しかしながら貼付剤の本来の目的である薬物を経皮的に十分な量吸収させるといふ点からは貼付部位を密封して適度の蒸れを与えることも必要である。

【0036】本発明者らは、皮膚カブレの起る蒸れ状態と薬物が経皮吸収されるために必要とされる蒸れの状態について鋭意検討した結果、薬物の経皮吸収は貼付部位皮膚の角層が飽和水分率となる以上に蒸れを多くしても（このとき余分な水分は皮膚と貼付剤の界面で液滴状と

なる）速くならないこと、逆に皮膚カブレは角層の水分率が飽和点を越えると増大するという事実を知見した。このことから貼付剤として好ましい密封性とは貼付部位皮膚の角層が常に飽和水分率近傍に維持せしめることであるとも言える。

【0037】そこで、本発明においては、気体不透過性又は気体半透過性膜（F）と該膜の一面に積層された粘着層、例えば2層からなる場合には、VP及び有機酸を含有する粘着層（B）とVPを含有しヒト皮膚に直接粘着する粘着層（A）、その間に織物、編物、不織布等からなる繊維面状体を積層することも好ましい態様の1つである。

【0038】かかる繊維面状体は目付が10～100g/m²であるのが好ましい。目付が10g/m²未満では貼付剤の取扱い性を改善する効果も少なく、また皮膚カブレを減少する効果も少ない。

【0039】また100g/m²を越えると貼付剤の密封効果が薄れ経皮吸収性が悪くなる。繊維面状体を構成する繊維の材質としてはナイロン、ポリエステル、アクリル、ウレタン等の合成繊維、綿等の天然繊維、レーヨン、アセテート等の半合成繊維等を単一にてまたは複合して用いることができる。

【0040】特に繊維面状体が外周方向に貫通した孔を有する中空繊維からなる編物であるとき、好ましい結果を与える。ここで外周方向に貫通した孔を有する中空繊維としては、中空繊維断面全体に散在し、繊維軸方向に配列し且つその少なくとも一部は中空部まで連通している微細孔を有する中空繊維が好ましい。

【0041】本発明の中空繊維の横断面における外形及び中空部の形状はいずれも任意でよい。例えば外形及び中空部がいずれもほぼ円形の場合、外形及び中空部のいずれか一方がほぼ円形而他方が異形の場合、外形及び中空部共に類似又は非類似の異形の場合等であってもよい。また、外形の大きさについては特に制限する必要はない。

【0042】かかる中空繊維の太さは直径4～45 μ mが望ましい。太さが45 μ mを越えると皮膚刺激が大きすぎる。また4 μ m未満のものは取扱い性が悪い。

【0043】本発明の中空繊維の中空率は任意でよいが、特に5%以上であることが好ましく、また外周方向に貫通した孔の繊維横断面積に占める割合は、中空部分を除いた繊維横断面積の0.01～70%が好ましく、特に0.01～50%、更に1～50%が好ましい。

【0044】本発明においては、かかる中空繊維は編物の形態であることを要する。かかる編物は、主として前述の中空繊維から構成されていればよく、本発明の目的とする効果が損なわれない限りにおいてそのような中空繊維以外の繊維が一部混入されていてもよい。

【0045】ところで繊維の形態としては大きく分けて織物、編物、不織布があり、従来医療用に使われてい

るガーゼ、絆創膏等の基材は織物である。これは織物は寸法安定性がよく、取扱い易いことが主な理由と考えられる。しかし織物は貼付剤にしたとき皮膚刺激が編物より大きい。薄い編物は刺激がより少なく、特に外周方向に貫通した孔を有する中空繊維からなる薄い編物は極めて柔軟でありほとんど皮膚刺激を生じない。驚くべきことにこの編物に伸縮性の少ない薄いフィルムを積層しても柔軟性はほとんど失われない。これは編物の微妙な繊維組織内の余裕が外部応力を吸収するためと考えられる。

【0046】中空繊維を構成する材質としてはVPや有機酸との相互作用がなく、安定性に優れ、安全性上も優れたポリエチレンテレフタレートが特に望ましい。

【0047】本発明で用いるポリエチレンテレフタレートの中空繊維は、例えば、特開昭56-20612号公報、特開昭56-20613号公報、特開昭56-43420号公報等に記載された方法によって製造することができる。

【0048】驚くべきことに本発明の貼付剤を特定の繊維面状体を積層した貼付剤とすると、かかる貼付剤を貼付した患者の置かれる外的環境や運動状態により皮膚発汗の程度が多少変化しても貼付部位の皮膚角層の水分子をほとんど同じ値に保つことができる。すなわち皮膚刺激を大幅に減少し得たのである。しかも皮膚角層の水分子率は十分なレベルに保つことができ、VPの経皮吸収性は低下しなかったのである。

【0049】上記の態様では粘着層(B)と粘着層

(A)を使用しているが、VPの使用量を少なくするために粘着層(B)中のVP濃度を少くしたり、全く零とすることも可能である。逆にVP経皮吸収の徐放性効果を高めるために、この濃度を粘着層(A)中の濃度より高くすることも可能である。

【0050】また本発明においては、気体不透過性又は気体半透過性膜(F)と該膜の一面に積層されたVP及び有機酸を含有する粘着層(B)において、この膜

(F)の粘着層(B)が積層されている面とは反対の面に厚み5~60 μ mの他の粘着層(C)を形成し、該粘着層(C)の自由となっている面に前述の繊維面状体を積層してなる剤型も好ましい態様として挙げることができる。この剤型も取扱性に優れ、また皮膚刺激性が少なく好ましい。

【0051】本発明の貼付剤には、この他充填剤として酸化チタン、炭酸カルシウム、石コウ、ケイ酸カルシウム、ケイ酸アルミニウム、珪藻土、カーボンブラック、ベンガラ、各種の顔料、流動パラフィン、ワセリン、乳糖、香料、脱臭剤、ポリエチレン、ポリプロピレン、

ポリエステル、ポリスチレン等の合成樹脂の粉末や成形物等を含有せしめてもよい。

【0052】ところで一般に医薬品は室温(25℃)において3年以上の安定性を要求される。ところがVP含有貼付剤は安定性が低い傾向があり、通常の密封包装では十分な安定性を保証しにくい。そこで安定性を向上する方策について鋭意検討した結果、この安定性には空気中の酸素が関係していることが分った。しかも、この安定性の経時変化は該貼付剤を通常の状態で使用する時間内には全く問題なく、長期保存のときだけ問題となることも確認できた。また、VP含有貼付剤を包装保存するときには脱酸素剤を同封して保存するか、包装保存するときにはほとんど完全に窒素置換して、酸素がほとんど混入しないような包装、例えばアルミ袋包装、ガラス瓶包装、金属容器包装が好ましいことが分った。

【0053】そこで本発明の貼付剤として、前述の本発明の貼付剤を脱酸素剤と共に密封包装するビンポセチン類含有貼付剤も本発明の態様のひとつである。特に該貼付剤の取扱性、コスト等の面から大きさ6cm×6cm×0.7cmより小とした脱酸素剤を該貼付剤と共にアルミ袋(ポリエチレン、ポリプロピレン等をラミネートしてヒートシールができるようにしたアルミシートからなる袋)に入れヒートシールするのが好ましい。

【0054】かかる脱酸素剤の種類や量としては、本発明の貼付剤の薬効に影響を与えない範囲で従来公知のものを適宜用いることができる。

【0055】

【実施例】以下に参考例、実施例をあげて本発明をさらに詳細に説明する。実施例中の部は重量部を示し、実施例中に出てくる特性は以下の方法で測定した。

(i) 吸水速度試験法(JIS-L 1018に準ず)

繊維を布帛になし、この布帛をアニオン性洗剤ザブ(花王石鹼社製)の0.3%水溶液で家庭用電気洗濯機により40℃で30分の洗濯を所定回数繰り返し、次いで乾燥して得られる試料を水平に張り、試料の上1cmの高さから水滴を1滴(0.04cc)滴下し、水が完全に試料に吸収され反射光が観測されなくなるまでの時間を測定する。

(ii) 吸水率測定法

布帛を乾燥して得られる試料を水中に30分以上浸漬した後家庭用電気洗濯機の脱水機で5分間脱水する。乾燥試料の重量と脱水後の試料の重量から下記式により求めた。

【0056】

【数1】

脱水後の試料重量 - 乾燥試料重量

吸水率 = $\frac{\text{脱水後の試料重量} - \text{乾燥試料重量}}{\text{乾燥試料重量}}$ (%)

乾燥試料重量

(iii) VP血中濃度測定法

1mlの採取血液より、血漿を分離した後、文献(J. Chromatography 413, 264-269 (1987))記載の方法によりGC-MS法で定量した。

【0057】

【参考例】

(1) 中空糸試料

テレフタル酸ジメチル297部、エチレングリコール265部、3,5-ジ(カルボメトキシ)ベンゼンスルホン酸ナトリウム5.3部(テレフタル酸ジメチルに対して11.7モル%)、酢酸マンガ4水塩0.084部及び酢酸ナトリウム3水塩1.22部を精溜塔付ガラスフラスコに入れ、常法に従ってエステル交換反応を行ない、理論量のメタノールが留出した後反応生成物を精溜塔付重縮合用フラスコに入れ、安定剤として正リン酸の5.6%水溶液0.090部及び重縮合触媒として三酸化アンチモン0.135部を加え、温度275℃で、常圧下20分、30mmHgの減圧下15分反応させた後高真空下で100分間反応させた。最終内圧は0.39mmHgであり、得られた共重合ポリマーの極限粘度は0.40

2、軟化点は約200℃であった。反応終了後共重合ポリマーを常法に従いチップ化した。

【0058】この共重合ポリマーのチップ15部と極限粘度0.640のポリエチレンテレフタレート(チップ85部とをナウタ・ミキサー(細川鉄工所製)中で5分間混合した後、窒素気流中にて110℃で2時間、更に150℃7時間乾燥した後、二軸スクリー式押出機を用いて285℃で熔融混練してチップ化した。このチップの極限粘度は0.535、軟化点は261℃であった。

【0059】このチップを常法により乾燥し、紡糸口金に巾0.05mm、径0.6mmである円形スリットの2箇所が閉じた円弧状の開口部をもつものを使用し、常法に従って紡糸し、外径と内径の比が2:1の中間繊維(中空率25%)を作った。この原糸は300デニール/24フィラメントであり、この原糸を用い常法に従って延伸倍率4.2倍で延伸し、71デニール/24フィラメントのマルチフィラメントを得た。このマルチフィラメントをメリヤス編地になし、常法により精練、乾燥後、1%のカセイソーダー水溶液で且つ沸騰温度にて2時間処理してアルカリ減量率15%、吸水速度3秒、吸水率80%の布帛を得た。得られた布帛を縦方向に1.5倍引き伸ばして100℃で1分間熱をかけてヒートセットして目付38g/m²の布帛を得た。

【0060】得られた中空繊維は、該中空繊維断面全体に散在し繊維方向に配列し、且つその少なくとも1部は中空部まで連通している微細孔を有する中空繊維であった。

【0061】(2) 感圧性粘着剤溶液

2-エチルヘキシルアクリレート97.4部、メタア

リル酸2.5部、ポリエチレングリコール(重合度14)ジメタクリレート0.1部、過酸化ベンゾイル1.0部および酢酸エチル100部を還流冷却器、かきまぜ機を有する反応容器に仕込み、窒素雰囲気下60℃でゆっくり攪拌しながら9時間重合を続けた。重合転化率は99.9%であった。

【0062】得られた重合体溶液に酢酸エチル500部を加えて固形分濃度を約20%に調節した。

【0063】

【実施例1】参考例(2)で得た固形分20%の感圧性粘着剤溶液100部に、ビンボセチン2.8部をメタノール15部と酢酸エチル270部混合液に溶解した溶液を加え、さらに安息香酸0.4部を酢酸エチル15部に溶解した液を加え、激しく混合攪拌し、均一な溶液(ドープ)を得た。

【0064】得られたドープをシリコンコートした離型フィルムの上に、乾燥後のビンボセチンを含む感圧性粘着剤層の厚みが60μmとなるように塗工し、50℃で10分間、70℃で2分間さらに50℃で120分間乾燥し、粘着層を2枚作成した。得られた粘着層中の酢酸エチル残量は46ppmであり、ビンボセチンの含量は5.4g/m²であった。

【0065】次に厚み3.5μmのポリエチレンテレフタレートからなるフィルムの片面に、上記粘着層を2枚重ねて圧着し、フィルムの片面に厚み120μmの粘着層を圧着した積層物(1)を得た。

【0066】次に、参考例(2)で得た感圧性粘着剤溶液を通常の塗工方法で離型紙の上に塗工し乾燥して得た厚み15μmの粘着層(C)を積層物(1)のフィルムの自由となっている面に圧着して積層物(2)とした。

【0067】次に、積層物(2)の粘着層(C)の自由となっている面に参考例(1)で得た中空糸試料を圧着し、貼付剤原反(1)を得た。この貼付剤の粘着剤量に対するビンボセチンの含量は14重量%であり、安息香酸の含量は2重量%であった。貼付剤原反(1)を動物試験用として大きさ9cm²の円形に裁断したのち、平均体重約180gの除毛したヘアレスラット(n=3)の背部に貼付し、所定時間に採血し、血漿中のビンボセチン濃度を測定した。結果を表1に示した。

【0068】本試験においては貼付剤除剤後1時間の皮膚状態を観察し、その状態を変化なし:0点、わずかな紅斑:0.5点、明らかな紅斑:1点、明らかな紅斑+小丘疹:2点という判定基準で評価し、n=3の合計点で皮膚刺激性を判定した。この判定結果も表1に示した。

【0069】

【実施例2~10】本発明の有機酸として安息香酸0.4部の代りに表1に示したのものを使用した以外は実施例1と全く同じ要領で貼付剤原反(1)を得、これを大きさ9cm²の円形に裁断したのち、平均体重約180gの

13

除毛したヘアレスラットの背部に貼付し、所定時間に採血し、血漿中のビンボセチン濃度を測定した結果を表1に示した。

【0070】

【比較例1～5】実施例1において安息香酸の使用量、及びビンボセチンの使用量のみを変えて実施例1と同じ*

ヘアレスラットにおけるビンボセチン血漿中濃度と皮膚刺激性

14

*要領で大きさ9cm²の円形の動物試験用製剤を得、ヘアレスラットに貼付して血漿中のビンボセチン濃度を測定した結果を下記の表1に示した。

【0071】

【表1】

製 剤	ビンボセチン濃度 (重量%)	有 機 酸		血漿ビンボセチン濃度 (ng/ml)				皮膚 刺激性
		化合物	添加量 (重量%)	貼付前	貼付 2時間	貼付 8時間	貼付 24時間	
実施例1	14	安息香酸	2	0	48	47	44	0.5
2	"	乳酸	"	0	24	34	36	0.5
3	"	マレイン酸	"	0	15	22	17	1.0
4	"	シュウ酸	"	0	21	27	24	1.0
5	"	コハク酸	"	0	16	18	19	0.5
6	"	アジピン酸	"	0	18	23	21	0.5
7	"	リンゴ酸	"	0	25	31	27	1.0
8	"	酢酸	0.5	0	23	32	32	2.5
9	"	安息香酸	1	0	23	31	36	0.5
10	7	"	"	0	17	23	15	1.0
比較例1	14	—	—	0	6	9	8	0.5
2	14	安息香酸	0.1	0	7	8	11	0
3	30	"	2	0	11	16	6	1.0
4	2	"	2	0	1	3	3	1.5*
5	14	"	6	0	35	53	62	6

* 粘着力不足であり、絆創膏による支持を必要とした。

【0072】

【実施例11】実施例1で得た積層物(1)を大きさ9cm²の円形に裁断したのち、平均体重約180gの除毛したヘアレスラット(n=3)の背部に貼付し、所定時間に採血し、血漿中のビンボセチン濃度を測定した。また積層物(1)除剤後1時間の皮膚状態を観察し、その状態を変化なし:0点、わずかな紅斑:0.5点、明らかな紅斑:1点、明らかな紅斑+小丘疹:2点という判定基準で評価し、n=3の合計点で皮膚刺激性を判定した。その結果は実施例1の結果とほぼ同等であった。但し、本実施例の製剤は取り扱い性において実施例1より劣った。即ち、製剤に腰がなく、所定の位置に所定の大きさに貼付することが難しかった。

【0073】

【試験例1】実施例1で得た貼付剤原反(1)から大きさ5cm×5cmの貼付剤を48枚得た。この48枚を16枚ずつの3群に分け、1群(A群)は内面にポリエチレンをラミネートしたアルミシートで作った大きさ10cm×10cmのアルミ袋に貼付剤をそのまま入れヒートシールした。次の1群(B群)はA群と同じアルミ袋に脱酸素剤(大きさ4cm×3cm×0.3cm、三菱ガス化学社製エージレスZ-20PK)と共に貼付剤を入れヒートシールした。残りの1群(C群)はA群と同じアルミ袋に貼付剤を入れたのち、十分に内部をN₂置換した後、N₂雰囲気下でヒートシールした。

【0074】かくして得られた3群の製剤を40℃、75%RHの雰囲気におき、初期、経時1ヶ月、経時3ヶ月、経時6ヶ月に各群とも4枚をサンプリングしビンボ

セチンの含量を測定した。含量の平均値の変化（重量
%）は下記の表2の通りであった。

【0075】

【表2】

安定性試験結果

（単位重量%）

経時 製剤	経時0 （初期値）	経時1ヶ月	経時3ヶ月	経時6ヶ月
A	100	94	85	73
B	100	99	103	98
C	100	97	97	96